

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 41 22 497 A 1

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 31/415
A 61 K 41/00

21 Aktenzeichen: P 41 22 497.3
22 Anmeldetag: 2. 7. 91
43 Offenlegungstag: 21. 1. 93

DE 41 22 497 A 1

71 Anmelder:

Optimum Patentverwertungsgesellschaft mbH,
O-1092 Berlin, DE

72 Erfinder:

Diezel, Wolfgang, Prof. Dr.sc.med., O-1156 Berlin,
DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur externen Anwendung und zusammen mit UV-Lichtbestrahlung bei entzündlichen Hauterkrankungen

57 Es ist das Ziel, der medizinischen Praxis ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels und dessen Anwendung in die Hand zu geben, um entzündliche Hauterkrankungen zu behandeln.

Es war bekannt, daß nach UV-Lichtbestrahlung von Urocaninsäure das trans-Isomer der Säure in das cis-Isomer übergeht. Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß durch das cis-Isomer die Wirkung von zytotoxischen Lymphozyten im Organismus gehemmt wird. Infolge dieser Wirkung werden pathogenetische Mechanismen unterbrochen, die primär durch zytotoxische Lymphozyten initiiert werden. Auf dem Gebiet der Dermatologie:

pathogenetische Mechanismen, die bestimmte entzündliche Hauterkrankungen (Psoriasis, Lichen ruber u. a.) bedingen. Entsprechend der Befunde (Tabelle I/Tabelle III) sollte auch eine prophylaktische Behandlung derartiger entzündlicher Hauterkrankungen möglich sein.

Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutischen Industrie.

DE 41 22 497 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels als Arzneimittel zusammen mit UV-Lichtbestrahlung oder nach UV-Lichtbestrahlung *in vitro*.

Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Bestimmte entzündliche Hauterkrankungen (die Psoriasis (Schuppenflechte), der Lichen ruber u. a.) heilen als Folge einer UV-Lichtbestrahlung ab. Wie die eigentliche Therapiewirkung von UV-Licht zustande kommt, ist bisher noch nicht genau bekannt. Es wird jedoch postuliert, daß UV-Licht die Zelloberfläche von epidermalen Langerhans-Zellen (ELZ) alteriert (W. Aberer et al.: J. Invest. Dermatol. 76 (1981) Seite 202; J. Czerniewski et al.: Acta Derm. Venereol. 65 (1985) Seite 97) und als Folge ELZ-induzierte Entzündungen nicht auftreten bzw. supprimiert werden. ELZ phagozytieren Fremdanogene oder auch körpereigene Moleküle und es bilden sich als Folge zytotoxische T-Lymphozyten, die gegen die ursprünglich phagozytierten Moleküle gerichtet sind. Befinden sich die Moleküle auf der Zelloberfläche oder sind sie selbst Bestandteil der Zelloberfläche, werden die Zellen zerstört, und es resultiert eine Entzündung (W. Diezel: Dermatol. Mon.schr. 171 (1985) Seite 303). Primär bei der Psoriasis sollen zytotoxische Lymphozyten pathogenetisch bedeutsam sein (A. Nikaein et al.: J. Invest. Dermatol. 96 (1991) Seite 3). Derartige Zellen sind auch für die Entzündung bei entzündlichen Abstoßungsreaktionen verantwortlich. Der entzündliche Vorgang wird durch sogenannte "Entzündungsenzyme", primär die Phospholipase A2 und Lipoxygenasen, unterhalten (Übersicht: R. D. R. Camp et al.: J. Invest. Dermatol. 92 (1989) Seite 785).

Als Folge einer UV-Lichtbestrahlung der menschlichen Haut wird in dieser die UCS vom trans- in das cis-Isomer übergeführt. Cis-UCS wirkt als Mediator des Immunsystems (F. P. Noonan et al.: J. Invest. Dermatol. 90 (1988) Seite 92; E. C. De Fabo et al.: J. Exp. Med. 158 (1983) Seite 84). Bemerkenswert ist, daß das Absorptionsspektrum von UCS (313 nm) mit der Wellenlänge des UV-Lichtes identisch ist, die die beste Therapiewirkung hat (H. Morrison et al.: Photochem. Photobiol. 43 (1986) Seite 663). Bei UCS-defizienten Tieren oder in Hautarealen ohne UCS löste UV-Licht keine immunosuppressiven Wirkungen aus (F. P. Noonan et al.: J. Invest. Dermatol. 90 (1988) Seite 92). Auch wurde kürzlich festgestellt, daß die Haut von Psoriasispatienten UCS quantitativ nicht ausreichend enthält (M. Häberle et al.: Zbl. Haut 156 (1989) Seite 585).

Der in Anspruch 1 angegebenen Erfindung liegt das Problem zugrunde, der medizinischen Praxis ein Mittel und ein Verfahren zur Anwendung als Arzneimittel in die Hand zu geben, welches bei Patienten mit chronisch entzündlichen Hautkrankheiten (primär der Psoriasis) zusammen mit UV-Licht die Exazerbation (d. h. Rezidivhäufigkeit) derartiger Krankheiten vermindert.

Erfindungsgemäß wurde gefunden, daß trans-UCS in beliebiger Konzentration in Trägermaterial eingearbeitet, anschließend auf die Haut aufgebracht und, die Haut nachfolgend mit UV-Licht bestrahlt wird, oder indem *in vitro* hergestellte cis-UCS auf die Haut aufgetragen wird.

Die erfindungsgemäße Wirkung konnte dadurch festgestellt werden, indem Haut von C57 Bl/6-Mäusen auf C3H-Mäuse transplantiert wurde und die C3H-Mäuse gleichzeitig mit cis-UCS systemisch therapiert wurden. Die Abstoßung der Hauttransplantate durch die mit cis-

UCS behandelten Tiere war signifikant verzögert, d. h. es resultierte eine stark abgeschwächte entzündliche Abstoßungsreaktion. Die Wirkung der zytotoxischen Lymphozyten war demnach gehemmt.

Die folgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung:

Einfluß von cis-Urocaninsäure (cis-UCS) bzw. von trans-Urocaninsäure (trans-UCS) auf die Transplantatüberlebenszeit (TÜZ) muriner Schwanzhauttransplantate bzw. auf die TÜZ von Zweittransplantaten Haut von acht bis zehn Wochen alten C57 Bl/6-Mäusen (H-2^b) wurde auf C3H-Mäuse (H-2^k) gleichen Alters übertragen. Zur Transplantation erfolgte die Narkose der Tiere mit Hexobarbital (17 mg/kg). Mittels einer Rasierklinge wurden kleine Hautstückchen vom Schwanz des Spendertieres abgehoben und in gleichartig präparierte Logen im Schwanz des Empfängers transplantiert. Die Transplantate wurden mittels Plasteröhren fixiert, und es wurde deren Zustand täglich mittels eines Stereomikroskops kontrolliert. Als Abstoßung (durch zytotoxische Lymphozyten ausgelöste entzündliche Reaktion) galt, wenn beide aufgesetzte Transplantate eines Tieres zu mehr als 70% nekrotisiert waren (entzündliche Abstoßungsreaktion). Nach der Transplantation wurden die Tiere mit bzw. ohne cis-UCS oder trans-UCS folgendermaßen behandelt: Intraperitoneale Injektion der in den Tabellen I bis III angegebenen Mengen von UCS, gelöst in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung an 7 aufeinanderfolgenden Tagen (Tage + 1 bis + 7 nach der Transplantation). Um den Einfluß von cis-UCS auf die entzündliche Abstoßungsreaktion von Zweittransplantaten zu untersuchen, wurde auf C3H-Mäuse, die ein C57 Bl/6-Transplantat abgestoßen hatten, erneut Haut derselben Spenderlinie transplantiert und an 7 Tagen danach cis-UCS appliziert.

Tabelle 1

Einfluß von cis-Urocaninsäure (UCA) auf die Transplantatüberlebenszeit (TÜZ) von murinen Schwanzhauttransplantaten

Tier- gruppe	cis-UCA (mg/kg)	TÜZ ± SE	n ¹⁾	< p ²⁾
1	—	13,40 ± 0,64	26	—
2	10	17,57 ± 0,20	7	0,01
3	4	17,14 ± 1,95	7	0,05
4	1	16,87 ± 0,82	23	0,01
5	0,1	16,36 ± 0,98	14	0,05
6	0,01	15,50 ± 1,62	8	n.s.

1) n = Anzahl der Tiere pro Tiergruppe.

2) Signifikanz der Differenz zur Gruppe 1; n.s. = nicht signifikant.

C3H-Mäuse erhielten je 2 Transplantate von Tieren des Stammes C57 Bl/6 und ab dem Tag der Transplantation an 7 aufeinanderfolgenden Tagen eine intraperitoneale Injektion von cis-Urocaninsäure.

Einfluß von cis-Urocaninsäure (UCA) auf die
Transplantatüberlebenszeit (TÜZ) von murinen
Schwanzhauttransplantaten

5

Tier- gruppe	trans-UCA (mg/kg)	TÜZ ± SE	n ¹⁾	< p ²⁾
1	—	13,40 ± 0,64	26	—
2	10	14,62 ± 1,10	8	n.s.
3	4	14,01 ± 0,37	8	n.s.
4	1	13,56 ± 0,38	8	n.s.

10

1) n = Anzahl der Tiere pro Tiergruppe.

2) Signifikanz der Differenz zur Gruppe 1; n.s. = nicht signifi-
kant.

15

C3H-Mäuse erhielten je 2 Transplantate von Tieren des Stam-
mes C57 Bl/6 und ab dem Tag der Transplantation an 7 aufein-
anderfolgenden Tagen eine intraperitoneale Injektion von
trans-Urocaninsäure.

20

Tabelle III

Beeinflussung der Transplantatüberlebenszeit (TÜZ)
von Zweittransplantaten durch cis-Urocaninsäure
(UCA)

25

Tier- gruppe	cis-UCA (mg/kg)	TÜZ ± SE	n ¹⁾	< p ²⁾
1	—	9,86 ± 0,59	7	—
2	10	10,43 ± 0,72	7	n.s.
3	4	11,00 ± 0,87	7	n.s.

30

1) n = Anzahl der Tiere pro Tiergruppe.

2) Signifikanz der Differenz zur Gruppe 1; n.s. = nicht signifi-
kant.

35

C3H-Mäuse, die ein Transplantat von Tieren des Stammes C57
Bl/6 abgestoßen hatten, erhielten nach 4 Wochen erneut je 2
Transplantate derselben Spenderlinie und ab dem Tag der
Transplantation täglich cis-Urocaninsäure an 7 aufeinanderfol-
genden Tagen.

40

Patentansprüche

45

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur ex-
ternen Anwendung und zusammen mit UV-Licht-
bestrahlung bei entzündlichen Hauterkrankungen,
dadurch gekennzeichnet, daß trans-Urocaninsäu-
re in beliebiger Konzentration in Trägermaterial
eingearbeitet und anschließend entweder auf der
Körperoberfläche oder in vitro mit UV-Licht be-
strahlt und somit in cis-Urocaninsäure mit immu-
nosupprimierender Wirkung auf zytotoxische Lymph-
ozyten umgewandelt wird.

50

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß als Trägermaterial beispielsweise Sal-
bengrundlagen (Unguentum emulsificans aquosum
usw.) verwendet werden.

60

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch ge-
kennzeichnet, daß Urocaninsäure auf die Körper-
oberfläche aufgetragen wird und nachfolgend eine
Körperbestrahlung mit UV-Licht erfolgt oder daß
cis-Urocaninsäure nach Anspruch 1 auf die Kör-
peroberfläche aufgetragen oder systemisch verab-
reicht wird.

65

Treatment of inflammatory skin diseases with cis-urocanic acid - formed by UV irradiation of trans-isomer, on skin or in vitro, esp. for psoriasis

Patenttinumero: DE4122497
Julkaisupäivä: 1993-01-21
Keksijä: DIEZEL WOLFGANG PROF DR (DE)
Hakija: OPTIMUM PATENTVERWERTUNGSGESEL (DE)
Patenttiluokitus
- kansainvälinen A61K31/415; A61K41/00
- eurooppalainen A61K31/415
Hakemusnumero: DE19914122497 19910702
Etuoikeusnumero(t): DE19914122497 19910702

[Report a data error here](#)

Tiivistelmä DE4122497

Prepn. of a compsn. for external application and treatment (in conjunction with UV irradiation) of inflammatory skin diseases comprises (1) incorporating trans-urocaninic acid (I) into a carrier material at an appropriate concn., then (2), either on the body surface or in vitro, irradiating the compsn. with UV light. (I) is thus converted to cis-urocaninic acid (II) which has immunosuppressant activity on cytotoxic lymphocytes. Pref. carrier is an aq. ointment base. Where (II) is formed in vitro, it is subsequently applied to the body surface or admin. systemically. USE - Inhibits the activity of cytotoxic lymphocytes so breaks the pathogenetic mechanisms primarily initiated by such cells. The process is used to treat or prevent, e.g., psoriasis or lichen ruber.

Tiedot saatu **esp@cenet** tietokannasta - Worldwide